



411407

F.P. 14-3-75

P.- 53.028

Case 5/531

Int. Cl.: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

411407

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach an der Riss, República  
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS OXA  
ZOLES"

(Clase Internacional C07d)

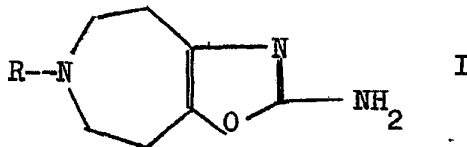
POOR  
QUALITY

411407



El presente invento concierne a nuevos oxazoles de la fórmula general I

5



10 en la que R significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, sustituido por un grupo hidroxilo, carboxi o carbalcoxi, un radical acilo alifático con 1 a 6 átomos de carbono, saturado o insaturado, eventualmente sustituido por un grupo hi-  
15 droxi, un radical benzoilo eventualmente sustituido por grupos metilo o metoxi o átomos de halógeno, un radical piridincarbonilo o fenilacilo, a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, y a procedimientos para su preparación.

20

A modo de ejemplo entran en consideración para R los significados de 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxin-butilo-(2), 2-hidroxisobutilo, carboximetilo, carboxietilo, etoxi-  
25 carbonilmetilo, etoxicarboniletilo, formilo, acetilo, hidroxiacetilo, butanoilo, isobutanoilo, hexanoilo,

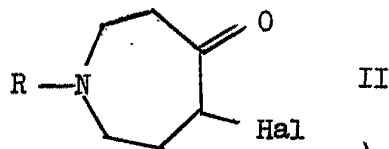
411407



crotonoilo, benzoilo, 4-cloro-benzoilo, 2-metoxi-5-cloro-benzoilo, 3-metil-benzoilo, nicotinoilo, isonicotinoilo o fenilacetilo.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I anterior tienen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente poseen, junto con una pequeña toxicidad, un efecto antitusivo muy intenso y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción con urea de un derivado de 5-halógeno-azepinona-(4) de la fórmula general II



15

en la que R es como se ha definido inicialmente y Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, o su sal por adición de ácido.

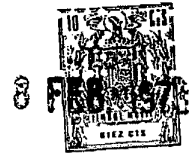
20

La reacción se efectúa preferiblemente en masa fundida y eventualmente en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, por ejemplo de ácido acético glacial, pero también se puede llevar a cabo en un disolvente, tal como etanol, isopropanol, ter.

25

5.1.73

411407



butanol, ácido acético glacial, dioxano, dimetilforma  
mida, dimetilacetamida o una mezcla de los mismos, con  
venientemente a temperaturas que llegan hasta el punto  
de ebullición del disolvente utilizado. La reacción se  
5 puede llevar a cabo también preparando "in situ" un  
compuesto de la fórmula general II por reacción de una  
correspondiente azepinona-(4) con un equivalente de  
cloro, bromo o yodo.

Los compuestos obtenidos pueden ser transfor  
10 mados en caso deseado, de acuerdo con métodos usuales,  
en sus sales por adición de ácido fisiológicamente com  
patibles con un ácido orgánico o inorgánico. En cali  
dad de ácidos entran en consideración por ejemplo áci  
do clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico,  
15 ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido succínico, áci  
do cítrico, ácido adípico, ácido embónico, ácido fumá  
rico o ácido maleíco.

Los compuestos de la fórmula general II uti  
lizados como sustancias de partida se obtienen por ha  
20 logenación de las correspondientes hexahidro-azepino  
nas-(4) con la cantidad equivalente de cloro, bromo o  
yodo en ácido acético glacial o cloroformo. Los compues  
tos de la fórmula general II, así obtenidos, no necesi  
tan ser purificados adicionalmente.

25 Las hexahidro-azepinonas-(4) necesarias para



ello son en parte conocidas de la bibliografía (véase Ak. Yokoo y otros, Bull. Chem. Soc. Japan 29, 631 (1.959)) o pueden ser preparadas de modo análogo a los Ejemplos A-E.

5 Tal como ya se ha citado al comienzo, los nuevos oxazoles de la fórmula general I y sus sales por adición de ácido tienen valiosas propiedades farmacológicas, pero especialmente una actividad antitusiva o béquica junto con una muy pequeña toxicidad.

10 La actividad antitusiva o béquica fue investigada por ejemplo con las sustancias

A = diclorhidrato de 2-amino-6-(2-hidroxietyl)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo[5,4-d]azepina;

15 B = diclorhidrato de 2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo[5,4-d]azepina; y

C = clorhidrato de 2-amino-6-acetil-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo[5,4-d]azepina;

en comparación con

D = clorhidrato de acetil-dihidro-codeinona

20 de acuerdo con el método de Engelhorn y Püschmann (Arzneimittelforschung 13, 474-480 (1.963)). En este caso, las sustancias a investigar fueron administradas en una dosis de 5 mg/kg por vía peroral en cada caso a 6-8 ratas blancas despiertas. Mediante inhalación de

25 un aerosol acuoso al 7,5% de ácido cítrico se provoca

411407



ron toses irritativas. Entonces se midió la variación porcentual promedio del número de golpes de tos 30 minutos después de la administración de las sustancias a investigar.

5                    Además de ello se determinó a título orientativo la toxicidad aguda peroral en ratones de las sustancias A hasta C, mientras que la  $DL_{50}$  para la sustancia D es calculada a partir del número de animales que murieron con diferentes dosis, de acuerdo con el método de Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 - 113 (1.949)); en este caso el tiempo de observación fue cada vez de 14 días.

La Tabla siguiente contiene los valores encontrados:

15

Sustancia	Disminución porcentual media del número de golpes de tos después de administración de		$DL_{50}$ mg/kg p.o.
	Sustancia	Sustancia D	
A	- 37	- 42	>1000 (murieron 0 de 5 animales)
B	- 58	- 41	>1000 (murieron 0 de 10 animales)
C	- 53	- 40	>1000 (murieron 0 de 10 animales)
D	----	----	520

20

25



411407

Los Ejemplos siguientes deben explicar el invento con más detalle:

EJEMPLO A

5 Clorhidrato de 1-bencil-hexahidro-azepinona-(4)

A una solución hirviendo de 42,0 g. (375 milimoles) de ter.butilato de potasio en 310 ml. de tolueno se incorporan gota a gota, en el espacio de 3½ horas, con agitación, 85,0 g. (264 milimoles) de éster etílico de ácido N-etoxicarboniletíl-N-bencil-4-amino-butírico, disueltos en 120 ml. de tolueno, y al mismo tiempo se separa por destilación el alcohol etílico que se forma. A la mezcla se añaden gota a gota a continuación, con enfriamiento, 100 ml. de ácido clorhídrico al 25% y la fase orgánica se extrae tres veces con 50 ml. de ácido clorhídrico al 25%. Los extractos en ácido clorhídrico reunidos son calentados a continuación a 100°C durante 4 horas. Después del enfriamiento se ajusta a pH 10-11 con lejía de sosa y se extrae con ciclohexano. Después de haber secado la fase orgánica sobre sulfato de sodio se elimina el disolvente en vacío, se disuelve la base obtenida en 80 ml de isopropanol y se precipita el clorhidrato con ácido clorhídrico isopropanólico.

10

15

20

25 Rendimiento: 40 g. (63,5% de la teoría), punto de fu-



411407

sión: 194°C (en etanol).

EJEMPLO B

Clorhidrato de hexahidro-azepinona-(4)

- 5                   80 g. (334 milimoles) de clorhidrato de 1-ben  
cil-hexahidro-azepinona-(4) son hidrogenados en 720 ml.  
de metanol y 80 ml. de agua en presencia de óxido de  
paladio (8 g.) a la temperatura ambiente y a una pre-  
sión de hidrógeno de 5-6 atmósferas. Después de haber-  
10 se efectuado la absorción de hidrógeno el catalizador  
de hidrogenación es filtrado con succión, el disolven  
te es eliminado en vacío, la base obtenida es disuelta  
en isopropanol y se precipita el clorhidrato con ácido  
clorhídrico isopropanólico.
- 15 Rendimiento: 45 g. (90% de la teoría), punto de fusión:  
195°C. (en isopropanol).

EJEMPLO C

1-acetil-hexahidro-azepinona-(4)

- 20                   18 g. (120 milimoles) de clorhidrato de hexa  
hidro-azepinona-(4) son mezclados con 9 ml. de agua y  
22 g. (61 milimoles) de carbonato de potasio y son cu-  
biertos con 150 ml. de cloroformo. Con agitación y ca  
lentamiento a la temperatura de ebullición se añaden  
25 entonces gota a gota con lentitud 11 g. (140 milimoles)

411407



de cloruro de acetilo, disueltos en 10 ml. de cloroformo, y se calienta la solución durante 4 a 5 horas más a la temperatura de reflujo. Después del enfriamiento se separan por filtración las sales, la fase en cloroformo se extrae 2 veces con ácido clorhídrico al 5% y con agua. Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio se elimina el disolvente en vacío y de esta manera se obtienen 13,9 g (76% de la teoría) de 1-acetil-hexahidro-azepinona-(4) en forma de aceite de color amarillo claro. Análogamente, utilizando los correspondientes cloruros de acilo se preparan las 1-acil-hexahidro-azepinonas-(4).

EJEMPLO D

8-aza-1,4-dioxaspiro[4,6]undecano

15

45 g. (300 milimoles) de clorhidrato de hexahidro-azepinona-(4) son calentados con agitación en un separador de agua junto con 39 g. (36 milimoles) de glicol y 200 ml. de benceno. Después de la separación de 6 ml. de agua se mezcla con 200 ml. de agua y se separa la fase en benceno. La fase acuosa es alcalinizada con carbonato de potasio y es extraída con cloroformo. Después del secado de la fase en cloroformo sobre sulfato de sodio se elimina el disolvente y se destila en vacío el azepinon-etilen-glicol-

5.1.73

411407



cetal obtenido.

Rendimiento: 38 g. (81% de la teoría), p. de eb.  $0,1 \text{ mm}^2$   
54 - 56°C.

EJEMPLO E

5

Clorhidrato de 1-(2-hidroxi-etil)-hexahidro-azepinona-(4)

A una solución de 26 g. (165 milimoles) de  
8-aza-1,4-dioxaspiro[4,6]undecano en 200 ml. de eta-  
nol se añaden gota a gota con enfriamiento 8,3 g. (189  
10 milimoles) de óxido de etileno en 30 ml. de etanol. A  
continuación se agita durante una hora más a la tempe-  
ratura ambiente y durante una hora a 70°C. A continua-  
ción el disolvente es separado por destilación en va-  
cío, el 8-(2-hidroxietil)-8-aza-1,4-dioxaspiro[4,6]un-  
15 decano bruto es mezclado con 200 ml. de ácido clorhí-  
drico concentrado y es calentado a reflujo durante 4  
horas. Después del enfriamiento la solución es alcali-  
nizada con lejía de potasa, es saturada con carbonato  
de potasio y es extraída con éter hasta agotamiento.  
20 Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato  
de sodio se elimina el disolvente y la base bruta ob-  
tenida se transforma en el clorhidrato con ácido clor-  
hídrico isopropanólico y se precipita con éter.  
Rendimiento 18 g. (56% de la teoría), punto de fusión  
25 104°C (en etanol).

411407



EJEMPLO 1

Diclorhidrato de 2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazo-  
lo/4,5-d/azepina.

22,8 g. (100 milimoles) de clorhidrato de 5-  
5 bromo-hexahidro-azepinona-(4) (preparado por bromación  
de 14,9 g. (100 milimoles) de clorhidrato de hexahidro-  
azepinona-(4) con 16 g. (100 milimoles) de bromo en 300  
ml. de ácido acético glacial) son bien mezclados con  
30 g. (500 milimoles) de urea y son calentados a alre-  
10 dedor de 65°C. La masa fundida enfriada es disuelta en  
agua, es alcalinizada con lejía de sosa y es extraída  
con cloroformo. La base bruta obtenida después de se-  
car y separar el cloroformo por destilación es purifi-  
cada sobre una columna de gel de sílice (diámetro 3  
15 cm., altura 40 cm., agente eluyente: metanol), y con  
ácido clorhídrico isopropanólico es transformada en el  
diclorhidrato, que es recristalizado en metanol.

Rendimiento: 11 g. (48,7% de la teoría), punto de fu-  
sión: 248°C (con descomposición).

20  $C_7H_{11}N_3O \cdot 2HCl$  (226,11)

Calculado: C 37,18 H 5,80 N 18,58

Encontrado: 37,40 5,88 18,45

La reacción se puede llevar a cabo también en un di-  
solvente tal como dimetilformamida, ácido acético gla-  
25 cial, ter.butanol o isopropanol.

411407



EJEMPLO 2

Clorhidrato de 2-amino-6-acetil-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo[4,5-d]azepina.

14,3 g. (61 milimoles) de 1-acetil-5-bromo-  
5 hexahidro-azepinona-(4) (preparada por bromación de 1-  
acetil-hexahidro-azepinona-(4) con bromo en cloroformo) son mezclados finamente con 18,5 g. (308 milimoles) de urea y son calentados durante 6 horas a 60-70°C. La masa fundida enfriada es disuelta en agua,  
10 es alcalinizada con carbonato de potasio y es extraída con cloroformo. Después de secar y separar por destilación el agente de extracción, la base bruta es disuelta en acetona, es transformada en el clorhidrato y es recristalizada en isopropanol con adición de car-  
15 bón activo.

Rendimiento: 8 g. (67,2% de la teoría), punto de fusión: 178°C.

$C_9H_{13}N_3O_2$  (195,22)

Calculado : C 55,38 H 6,71 N 21,53

20 Encontrado: 55,40 6,71 21,40

Punto de fusión del clorhidrato: 222°C (con descomposición).

EJEMPLO 3

25 2-amino-6-acetil-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo[4,5-d]

411407



azepina.

14,3 g. (61 milimoles) de 1-acetil-5-bromo-  
hexahidro-azepinona-(4) y 18,5 g. (308 milimoles) de  
urea son calentados a ebullición durante dos a tres ho-  
5 ras en 60 ml. de isopropanol. Después de separar por  
destilación el disolvente, el residuo obtenido es di-  
suelto en agua, es ajustado a pH 10 con lejía de sosa  
y es extraído con cloroformo. La base bruta obtenida a  
partir de los extractos en cloroformo secados es re-  
10 cristalizada en isopropanol.

Rendimiento: 4 g. (33% de la teoría), punto de fusión:  
178°C.

El clorhidrato se obtiene mezclando la solu-  
ción alcohólica de la base con ácido clorhídrico iso-  
15 propanólico.

Punto de fusión: 222°C (con descomposición).

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 2-amino-6-butiril-4,5,7,8-tetrahidro-6H-  
20 oxazolo/4,5-d/azepina.

Preparado a partir de 1-butiril-5-bromo-hexa-  
hidro-azepinona-(4) y urea de acuerdo con el Ejemplo  
2.

Rendimiento: 41% de la teoría, punto de fusión: 132-  
25 138°C. Punto de fusión del clorhidrato: 182-184°C.

411407



$C_{11}H_{17}N_3O_2$  (223,28) .HCl (259,74)  
Calculado : C 59,17 H 7,67 N 18,82.  
Encontrado: 59,20 7,66 18,92

5

EJEMPLO 5

2-amino-6-isobutiril-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo  
4,5-d/azepina.

Preparada a partir de 1-isobutiril-5-bromo-  
hexahidro-azepinona-(4) y urea de acuerdo con el Ejem-  
plo 2.

10

Punto de fusión de la base: 180°C.

$C_{11}H_{17}N_3O_2$  (223,28)  
Calculado : C 59,17 H 7,67 N 18,82  
Encontrado: 59,40 7,68 18,62

15

EJEMPLO 6

2-amino-6-crotonoil-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo/4,5-d'  
azepina

Preparada a partir de 1-crotonoil-5-bromo-  
hexahidro-azepinona-(4) y urea de acuerdo con el Ejem-  
plo 2.

20

Punto de fusión de la base: 168°C.

$C_{11}H_{15}N_3O_2$  (221,26)  
Calculado : C 59,71 H 6,83 N 18,99  
Encontrado: 60,00 6,68 19,00

25

EJEMPLO 7

5.1.73

411407



2-amino-6-fenilacetil-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo

/4,5-d7azepina

5 Preparada a partir de 1-fenilacetil-5-bromo-héxahidro-azepinona-(4) y urea de acuerdo con el Ejemplo 2.

Punto de fusión de la base: 214°C.

$C_{15}H_{17}N_3O_2$  (271,32)

Calculado : C 66,40 H 6,31 N 15,40

Encontrado: 65,90 6,30 15,40

10

EJEMPLO 8

Clorhidrato de 2-amino-6-benzoil-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo/4,5-d7azepina

15 Preparado a partir de 1-benzoil-5-bromo-hexahidro-azepinona-(4) y urea de acuerdo con el Ejemplo 2.

Punto de fusión del clorhidrato: 210°C.

$C_{14}H_{15}N_3O_2 \cdot HCl$  (293,75)

20 Calculado : C 57,20 H 5,50 N 14,32

Encontrado: 57,20 5,61 14,06

EJEMPLO 9

Clorhidrato de 2-amino-6-(4-clorobenzoil)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo/4,5-d7azepina.

25 Preparado a partir de 1-(4-clorobenzoil)-5-



411407

bromo-hexahidro-azepinona-(4) y urea de acuerdo con el Ejemplo 2.

Rendimiento: 14% de la teoría, punto de fusión de la base: 232-233°C.

5 Punto de fusión del clorhidrato: 238-240°C.

$C_{14}H_{14}Cl N_3O_2$  (291,74)

Calculado : C 57,64 H 4,84 N 14,40

Encontrado: 57,60 4,79 14,38

EJEMPLO 10

10 2-amino-6-(2-metoxi-5-cloro-benzoil)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo/4,5-d/azepina

Preparada a partir de 1-(2-metoxi-5-cloro-benzoil)-5-bromo-hexahidro-azepinona-(4) y urea de acuerdo con el Ejemplo 2:

15 Rendimiento: 31% de la teoría, punto de fusión de la base: 235°C.

$C_{15}H_{16}Cl N_3O_3$  (321,73)

Calculado : C 55,99 H 5,02 N 13,05

20 Encontrado: 55,80 5,27 12,88

EJEMPLO 11

Clorhidrato de 2-amino-6-nicotinoil-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo/4,5-d/azepina.

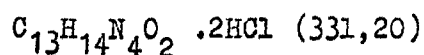
25 Preparado a partir de bromhidrato de 1-nico-



411407

tinoil-5-bromo-hexahidro-azepinona-(4) y urea de acuerdo con el Ejemplo 2.

Punto de fusión del diclorhidrato: 234-235°C.



5    Calculado:    C 47,14    H 4,87    N 16,91

Encontrado:    47,20        4,99        16,98

EJEMPLO 12

10    Oxalato de 2-amino-6-isonicotinoil-4,5,7,8-tetrahidro-  
6H-oxazolo/4,5-d/azepina.

Preparado a partir de bromhidrato de 1-isonicotinoil-5-bromo-hexahidro-azepinona-(4) y urea de acuerdo con el Ejemplo 2.

Punto de fusión del oxalato: 238°C.

15     $C_{13}H_{14}N_4O_2$     (348,3) .HOOC-COOH

Calculado :    C 51,72    H 4,63    N 16,08

Encontrado:    51,55        4,62        16,16

EJEMPLO 13

20    2-amino-6-formil-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo/4,5-d/azepina.

Preparada a partir de 1-formil-5-bromo-hexahidro-azepinona-(4) y urea de acuerdo con el Ejemplo 2.

Punto de fusión de la base 178°C.

25     $C_8H_{11}N_3O_2$     (181,20)

411407



Calculado : C 55,03 H 6,12

Encontrado: 52,70 6,13

EJEMPLO 14

5 2-amino-6-hexanoil-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo[4,5-d]azepina.

Preparada a partir de 1-hexanoil-5-bromo-hexahidro-azepinona-(4) y urea de acuerdo con el Ejemplo 2.

10 Punto de fusión de la base: 142°C.

$C_{13}H_{21}N_3O_2$  (251,33)

Calculado : C 62,13 H 8,41 N 16,73

Encontrado: 61,50 8,17 16,98

EJEMPLO 15

15 Diclorhidrato de 2-amino-6-(2-hidroxietil)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo[4,5-d]azepina

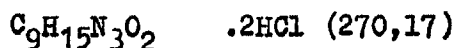
5,3 g. (21 milimoles) de clorhidrato de 1-(2-hidroxietil)-5-bromo-hexahidro-azepinona-(4) y 6,2 g. de urea son calentados a 70-80°C durante 6 horas en 30 ml. de dimetilformamida. A continuación el disolvente es separado por destilación en vacío, el residuo de destilación es disuelto en agua, es ajustado con lejía de sosa a pH 11-12 y es extraído cuidadosamente con cloroformo. La base bruta obtenida después de secar y se  
20  
25 parar por destilación el agente de extracción es puri

411407



ficada sobre una columna de gel de sílice (tamaño de gramos: 0,05-0,2 mm.) con metanol en calidad de agente eluyente y es transformada en acetona con ácido clorhídrico isopropanólico en el diclorhidrato.

5 Rendimiento: 1,2 g. (21% de la teoría), punto de fusión: 196°C.



Calculado : C 40,02 H 6,35 N 15,55

Encontrado: 39,80 6,49 15,45

10

EJEMPLO 16

Diclorhidrato de 2-amino-6-(2-hidroxiopropil)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo[4,5-d]azepina.

14,3 g. (50 milimoles) de clorhidrato de 1-(2-hidroxiopropil)-5-bromo-hexahidro-azepinona-(4) (preparado por bromación de clorhidrato de 1-(2-hidroxiopropil)-hexahidro-azepinona-(4) (punto de fusión 118°C en ácido acético glacial) son mezclados con 15 g. de urea y son calentados a 60-70°C durante 5-6 horas. La masa fundida enfriada es disuelta en agua, es alcalinizada con lejía de sosa y la base bruta es extraída con cloroformo. Para la purificación, la base bruta es cromatografiada sobre una columna de gel de sílice con metanol en calidad de agente eluyente. La base purificada de este modo es transformada en el diclorhidrato

411407



con ácido clorhídrico isopropanólico y es recristalizada en una mezcla de alcohol-acetona.

Rendimiento: 16% de la teoría, punto de fusión: 210°C (con descomposición).

5  $C_{10}H_{17}N_3O_2 \cdot 2HCl$  (284,17)  
Calculado : C 42,26 H 6,74 N 14,79  
Encontrado: 42,00 6,77 14,84

EJEMPLO 17

10 Diclorhidrato de 2-amino-6- $\beta$ -hidroxi-butil-(2) $\gamma$ -4,5,7,8-tetrahidro-6H-oxazolo/4,5-diazepina

Preparado a partir de clorhidrato de 1- $\beta$ -hidroxi-butil-(2) $\gamma$ -5-bromo-hexahidro-azepinona-(4) y urea análogamente al Ejemplo 16.

15 Rendimiento: 20% de la teoría, punto de fusión: 211°C.  
 $C_{11}H_{19}N_3O_2 \cdot 2HCl$  (298,20)  
Calculado : C 44,31 H 7,10 N 14,09  
Encontrado: 44,40 7,12 13,88

20 Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser incorporados, para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en los preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual media para adultos es de 2,5 a 10 mg., preferiblemente de 2,5 a 5 mg., y la dosis diaria media es de 2,5 a 20 mg., preferiblemente de 2,5 a 10 mg.

411407

24



Esta solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana el 10 de Febrero de 1.972, bajo el Número P 22 06 385.0, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

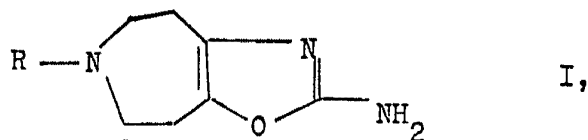
10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos oxazoles de la fórmula general I

20



25

28.4.73

- 21 -

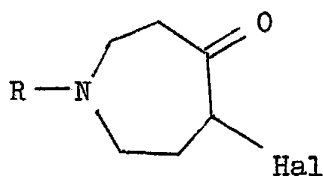
MM

411407



en la que R significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono sustituido por un grupo hidroxí, carboxi o carbalcoxi, un radical acilo alifático con 1 a 6 átomos de carbono, saturado o insaturado, eventualmente sustituido por un grupo hidroxí, un radical benzoilo eventualmente sustituido por grupos metilo o metoxi o átomos de halógeno, un radical piridincarbonilo o fenilacetilo, y de sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar con urea un derivado de 5-halógeno-azepina-(4) de la fórmula general II

15



II,

20 en la cual R es como se ha definido inicialmente y Hal representa un átomo cloro, bromo o yodo, o sus sales por adición de ácido, en masa fundida o en un disolvente, y un compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en caso deseado a continuación en su  
25 sal con un ácido orgánico o inorgánico fisiológicamen

28.4.73

- 22 -

411407



te compatible.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se prepara "in situ" un derivado de 5-halógeno-azepinona-(4) de la fórmula general II.

10 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos oxazoles.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.


Esta Memoria consta de veintitres hojas escritas a máquina por una sola cara.

-2 MAYO 1973

Madrid,

P. A.

Alberto de Cienfuegos  
Por Poderes

  
MAL/28.4.73